

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.²:

G 01 N 33/16
G 01 N 21/22

(12)

PATENTSCHRIFT A5

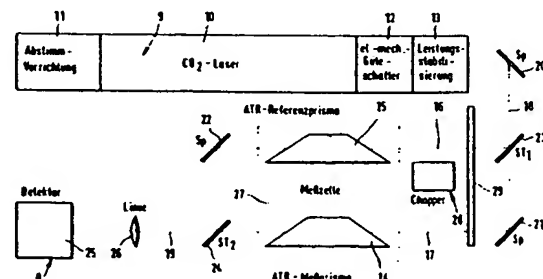
(11)

612 271

- (21) Gesuchsnummer: 2033/77
- (61) Zusatz zu:
- (62) Teilgesuch von:
- (22) Anmeldungsdatum: 18.02.1977
- (30) Priorität: Bundesrepublik Deutschland, 20.02.1976 (2606991)
- (24) Patent erteilt: 13.07.1979
- (45) Patentschrift veröffentlicht: 13.07.1979
- (73) Inhaber: Dr. Nils Kaiser, Gauting (Bundesrepublik Deutschland)
- (74) Vertreter: Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E. Sandmeier, Zürich
- (72) Erfinder: Dr. Nils Kaiser, Gauting (Bundesrepublik Deutschland)

(54) **Gerät zur Bestimmung des Gehaltes von in wässrigen Medien enthaltenen Stoffen**

- (57) Das Gerät umfasst eine als Infrarot-Laser (10) ausgebildete Strahlungsquelle, eine Messzelle (27) und eine Signalverarbeitungsvorrichtung (8). Die Messzelle (27) enthält ein vom wässrigen Medium benetztes ATR-Messprisma (14) und ein mit einer Vergleichslösung benetztes ATR-Referenzprisma (18). Teilbündel (17) bzw. (16) des vom Laser erzeugten Strahles (18) werden durch die Messzelle geführt und vor dem Auftreffen auf die Signalverarbeitungsvorrichtung (8) wieder miteinander vereinigt. Entsprechend unterschiedlichen Zerhackungsfrequenzen, mit welchen ein der Messzelle (27) vorgeschalteter Chopper (28) die beiden Teilbündel zerhackt, werden in der Signalverarbeitungsvorrichtung zwei Spannungen erhalten, die den Lichtleistungen der beiden Teilbündel entsprechen. Infolge Absorption entsprechend der Konzentration des gemessenen Stoffs im wässrigen Medium, z. B. Blut am ATR-Messprisma (14) ist die Differenz der beiden Spannungen dieser Konzentration proportional.



1. Gerät zur Bestimmung des Gehaltes von in wässrigen Medien enthaltenen Stoffen, mit einer Strahlungsquelle und einer Strahlungsnachweiseinrichtung, die ein Ausgangssignal liefert, das von der Intensität der von der Strahlungsquelle erzeugten Strahlung nach deren Beeinflussung durch das die Stoffe enthaltende wässrige Medium abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass die Strahlungsquelle ein Infrarot-Laser (10) ist, und dass von dem Laser (10) erzeugte Strahlung durch eine ATR-Platte (2; 14, 15) geleitet wird, in deren Messflächenbereich (6, 7) das die Stoffe enthaltende wässrige Medium bringbar ist.

2. Gerät nach Anspruch 1 zur Bestimmung des Gehaltes von Stoffwechselprodukten im Blut, dadurch gekennzeichnet, dass ein Laser mit einer Leistung bis zu 4 Watt und bevorzugt mit 0,5 bis 2 Watt verwandt wird.

3. Gerät nach Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Infrarot-Laser (10) ein Dauerstrahl-Laser ist.

4. Gerät nach Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein pulsbetriebener Laser verwandt wird.

5. Gerät nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Laserstrahlung unter einem Einfallswinkel von 45 bis 60°, vorzugsweise von 50° auf die Messflächen (6, 7) der ATR-Platte (2, 14, 15) fällt.

6. Gerät nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die ATR-Platte derart bemessen und gestaltet ist, dass die Laserstrahlung zwischen 2 und 14 und vorzugsweise zwischen 6 und 14 Reflexionen an jeder Messfläche (6, 7) erfährt.

Die Erfindung betrifft ein Gerät zur Bestimmung des Gehaltes von in wässrigen Medien enthaltenen Stoffen mit einer Strahlungsquelle und einer Strahlungsnachweiseinrichtung, die ein Ausgangssignal liefert, das von der Intensität der von der Strahlungsquelle erzeugten Strahlung nach deren Beeinflussung durch das die Stoffe enthaltende wässrige Medium abhängt.

Um den Gehalt an Stoffwechselprodukten, wie etwa Polypeptiden, Harnstoff, Cholesterin, Glukose, CO₂ oder Äthylalkohol im Blut feststellen zu können, wird bisher im allgemeinen so vorgegangen, dass das Blut dem Körper entnommen und chemisch untersucht wird. Die Zeit, die für die Feststellung des jeweiligen Gehaltes notwendig ist, ist jedoch verhältnismässig lang und liegt im Bereich von einigen Minuten bis zu einer Stunde. Bei diesen langen Zeiten besteht zum einen die Gefahr, dass sich das Blut während dieser Zeit verändert, so dass die Werte verfälscht werden, und zum anderen macht sie eine kontinuierliche Untersuchung der Stoffwechselprodukte, wie sie etwa bei der Untersuchung des Glukose-Gehaltes unter Belastung bei Verdacht auf Diabetes oder bei der Feststellung des CO₂-Gehaltes während der künstlichen Beatmung während einer Operation wünschenswert wäre, unmöglich. Ebenso ist eine Erkennung kurzzeitig auftretender, unbekannter Stoffwechselzwischenprodukte nicht möglich.

Es ist auch bekannt, dass die Stoffwechselprodukte im Blut Infrarotstrahlung absorbieren, so dass man sie im Prinzip durch Absorptionsmessungen nachweisen kann. Die Schwierigkeit derartiger Infrarot-Absorptionsmessungen besteht jedoch darin, dass das Blut als Lösungsmittel für die Stoffwechselprodukte selbst eine wässrige Lösung darstellt, die bekanntermassen sehr stark im infraroten Spektralbereich absorbiert. Bei Messungen mit den bisher bekannten IR-Spektrometern, mit denen eine Messung in Transmission durchgeführt wird, müssen deshalb, um überhaupt auswertbare Messsignale zu erhalten, sehr geringe Schichtdicken verwandt werden. Das bedeutet aber andererseits, dass die zu messenden, gelösten Stoffe in hoher Konzentration vorhanden sein müssen, um überhaupt

eine relative Absorptionsänderung messen zu können. Mit den bisher bekannten Spektrometern können deshalb nur Konzentrationen von mehr als 1 Prozent tatsächlich festgestellt werden.

Wie aus dem Aufsatz «Infrared Absorption Spectroscopy of Aqueous Solutions with a CO₂ Laser» in der Zeitschrift «Applied Physics» 7, 287–293 (1975) hervorgeht, konnte inzwischen die Messempfindlichkeit bei Infrarot-Absorptionsmessungen in der Transmission durch Verwendung von Lasern mit einer wesentlich höheren Intensität als der Intensität der bisher bekannten Lichtquellen wesentlich verbessert werden. Bei der Verwendung von Lasern mit wesentlich erhöhter Intensität tritt allerdings als meist unerwünschte Nebenerscheinungen eine erhebliche Erwärmung der zu untersuchenden Substanz aufgrund der starken Absorption einer wässrigen Lösung auf. Dieses Problem ist verhältnismässig einfach zu lösen, wenn Lösungen von anorganischen Stoffen untersucht werden, von denen eine ausreichende Menge an Lösung zur Verfügung steht. Die Untersuchungen gestalten sich jedoch bedeutend schwieriger, wenn die gleichen Transmissionsmessungen am Blut durchgeführt werden sollen, das zum einen nur in geringer Menge zur Verfügung steht und das zum anderen bereits bei einer Erwärmung auf 45° C denaturiert.

Wie nun von dem Anmelder in einem Aufsatz in dem Buch «Modern Technics in Physiological Sciences», herausgegeben im Verlag Academic Press, London und New York, 1973 gezeigt werden konnte, können auch Untersuchungen an Blut in vivo mit Laserstrahlen durchgeführt werden. Bei diesem Versuch wurde venöses Blut in einem extrakorporalen Shunt durch eine Küvette in einer Schichtdicke von 0,1 mm mit einer Strömungsmenge von 30 cm³ pro Minute geführt und mit einer CO₂-Laser-Strahlung von 2 Watt untersucht. Es ergab sich, dass aufgrund der hohen Fließgeschwindigkeit des Blutes die Temperatur des untersuchten Blutes unter der kritischen Temperaturgrenze gehalten werden konnte, und dass Konzentrationsänderungen von Äthanol oder Glukose von $\pm 0,5\%$ gut nachgewiesen werden konnten. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht jedoch darin, dass die Untersuchung äusserst aufwendig ist und sich deshalb praktisch nur für die Verwendung bei grösseren Operationen eignet. Zum anderen besteht ein wesentlicher Nachteil des Verfahrens in den Problemen, die sich aus der gleichmässigen Durchströmung sehr dünner Küvetten und der Reinigung solcher dünnen Küvetten ergeben.

Für spektroskopische Untersuchungen wurde auch bereits die ATR-Methode (Attenuated-Total-Reflectance) angewandt, wie sie von J. Fahrenfort, Molecular Spectroscopy, Proceedings of a Conference at Brighton, 1968, published by the Elsevier Publishing Company, Amsterdam, Seite 111–130, beschrieben ist. Bei diesem Verfahren wird die Strahlung, mit der eine Probe untersucht werden soll, derart in eine geeignete Platte eingestrahlt, dass die Strahlung mehrmals an einander gegenüberliegenden Flächen der Platte total reflektiert wird, bevor die Strahlung wieder aus dieser Platte ausgekoppelt und auf ihre Intensitätsveränderungen untersucht wird. Die zu untersuchende Probe liegt dabei auf der Aussenseite einer oder beider Flächen der Platte an, an der die Strahlung jeweils total reflektiert wird.

Der vorliegenden Erfindung liegt nunmehr die Aufgabe zugrunde, ein Gerät anzugeben, mit dem der Gehalt an einfachen schnell und genau angegeben werden kann.

Diese Aufgabe wird, ausgehend von einem Gerät der eingangs erwähnten Art erfindungsgemäss dadurch gelöst, dass die Strahlungsquelle ein Infrarot-Laser ist, und dass von dem Laser erzeugte Strahlung durch eine ATR-Platte geleitet wird, in deren Messflächenbereich das die Stoffe enthaltende wässrige Medium bringbar ist.

Wie sich in überraschender Weise gezeigt hat, lässt sich zum ersten Mal mit einer derartigen Anordnung eine äusserst

scharfe Trennung der einzelnen Stoffe vornehmen, was die Grundvoraussetzung für eine quantitative Bestimmung des Gehaltes der einzelnen Stoffe ist. So lässt sich bei Blut zum Beispiel, wie weiter unten noch in einzelnen erläutert werden soll, ein Gehalt an Äthanol neben einem Gehalt an Glukose einwandfrei nachweisen, was mit den bisher bekannten Spektrometern nicht möglich war. Als völlig überraschend und revolutionierend angesehen werden muss aber die Tatsache, dass gefunden wurde, dass mit dem erfindungsgemässen Gerät zum ersten Mal auch eine Bestimmung des Gehaltes an Stoffwechselprodukten im Blut möglich ist, ohne dass überhaupt das Blut dem Körper entnommen wird. Dies kann dadurch erreicht, dass die ATR-Platte direkt an die Haut und insbesondere an die Zunge angelegt wird. Es war daher völlig überraschend, dass sich bei der quantitativen Messung keine Schwierigkeiten aufgrund der Zellstruktur des Gewebes oder aufgrund einer Überhitzung bei der lokalen Anwendung von Laser-Strahlen ergeben.

Es wurde gefunden, dass die Leistung der verwandten Laser lediglich durch die Höhe der Absorption des verwandten ATR-Plättchens begrenzt wird.

Das Gerät eröffnet völlig neue Untersuchungsmöglichkeiten und vereinfacht die bereits bekannten Untersuchungen. So können nunmehr zum ersten Mal verlässliche Reihenuntersuchungen zur Früherkennung von Diabetes durchgeführt werden. Bei der Untersuchung auf Glukose unter Belastung ergibt der wesentliche Vorteil, dass dem Patienten nicht in regelmässigen Abständen Blut entnommen zu werden braucht.

Für die Messung als besonders geeigneten haben sich in der Wellenlänge durchstimmbare Laser erwiesen. Hierzu können Halbleiter-Dioden-Laser, parametrische Laser wie auch Gas-Laser verwandt werden. Besonders geeignet sind parametrische Oszillatoren, die mit gepulsten Neodym-Lasern gepumpt werden und je nach Kristall im Bereich von 1,4 bis 4 μm (LiNbO_3) und 1,22 bis 8,5 μm (Proustit) abstimmbare sind.

Weiterhin können sowohl Dauerstrahl-Laser wie auch Laser verwandt werden, die im Pulsbetrieb arbeiten. Diese letzteren Laser haben insbesondere den Vorteil, dass sie trotz ihrer hohen für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Intensität nur eine geringe Belastung in Form einer Erwärmung des zu untersuchenden Blutes mit sich bringen.

Der Einfallswinkel der Laserstrahlung in Bezug auf die reflektierenden Flächen der ATR-Platte werden zweckmässigerweise in Abhängigkeit von dem Material der ATR-Platte gewählt. Vorzugsweise liegen sie jedoch im Bereich von 45 bis 60°.

Im folgenden soll die Erfindung näher anhand der Zeichnungen erläutert werden:

Fig. 1 eine schematische Darstellung des Vorganges einer Totalreflexion;

Fig. 2 schematisch eine ATR-Platte;

Fig. 3 eine schematische Darstellung einer Ausführungsform eines gemäss der Erfindung ausgebildeten Gerätes;

Fig. 4 eine Darstellung der relativen Transmission in Abhängigkeit von der Wellenzahl für zwei verschiedene wässrige Lösungen mit einmal 10 Gew. % Glukose und zum anderen 10 Vol. % Äthanol im selben Massstab der relativen Transmission gemessen mit einem herkömmlichen Spektrometer, und

Fig. 5 eine Darstellung der relativen Transmission in Abhängigkeit von der Wellenzahl für zwei wässrige Lösungen, die einmal 0,45 Vol. % Äthanol und zum anderen 0,5 Gew. % Glukose enthielten, im selben Diagramm dargestellt.

Die Messung wurde mit einem erfindungsgemässen Gerät durchgeführt.

Die Fig. 1 zeigt lediglich schematisch das Prinzip der Totalreflexion, die auftritt, wenn das einfallende Licht von einem optisch dichteren Medium mit dem Brechungsindex n_1 auf die Grenzschicht 1 zu einem optisch dünneren Medium mit dem

Brechungsindex n_2^* unter einem Winkel θ trifft, der grösser ist als der Totalreflexionsgrenzwinkel, der sich nach den bekannten physikalischen Brechungsgesetzen ergibt. Das Phänomen der Totalreflexion ist im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, dass im Mittel kein Energietransport vom optisch dichteren Medium n_1 in das optisch dünnere Medium n_2^* ($n_1 > n_2^*$) erfolgt. Das elektromagnetische Feld breitet sich jedoch in einer schmalen Grenzschicht im optisch dünneren Medium aus. Wenn das dünnere Medium nicht transparent ist, dann ist das Gleichgewicht zwischen einfallender und reflektierter Lichtenergie durch Strahlungsabsorption in der Grenzschicht gestört. Diesen Vorgang bezeichnet man als sogenannte gedämpfte Totalreflexion oder auch kurz entsprechend der Abkürzung des englischen Ausdruckes als ATR. Diese gedämpfte Totalreflexion wird bei der in der Fig. 2 gezeigten allgemein mit 2 bezeichneten ATR-Platte zu spektroskopischen Zwecken ausgenutzt.

Die in Fig. 2 gezeigte ATR-Platte 2 weist einen im wesentlichen trapezförmigen Querschnitt auf und besitzt zwei im wesentlichen parallel einander gegenüberliegende Flächen 6 und 7. Durch eine der stirnseitigen Trapezflächen der Platte 2 wird die für die Untersuchung vorgesehene Strahlung 3 in die Platte eingekoppelt. Die Strahlung wird sodann mehrmals an den Flächen 6 und 7 total reflektiert, bevor sie an der gegenüberliegenden stirnseitigen Trapezfläche als Strahl 4 austritt. Die Intensität des aus der Platte 2 austretenden Strahles 4 kann nunmehr dadurch beeinflusst werden, dass an eine oder an beide der Grenzflächen 6 und 7 die zu untersuchende Substanz, die im vorliegenden Fall schematisch als 5 dargestellt ist, aufgebracht oder in Berührung hiermit gebracht wird. Der wesentliche Vorteil der Beeinflussung der Strahlung 3 durch die zu untersuchende Substanz 5 besteht darin, dass die Schichtdicke praktisch beliebig gewählt werden kann und auf das erhaltene Resultat keine Einwirkung hat, wenn lediglich die Beziehung $d > 3 \lambda$ erfüllt ist, worin d die Schichtdicke bezeichnet und λ die Wellenlänge der Untersuchungsstrahlung bedeutet. Es sind bereits mehrere für die Infrarot-Spektroskopie verwendbare ATR-Platten bekanntgeworden. Bevorzugt werden Platten aus den Materialien Germanium, Irtran - 2, Irtran - 6 oder KRS-5 verwandt. Wesentlich für das Verfahren ist lediglich, dass die betreffende ATR-Platte eine möglichst geringe Absorption für die verwendete Strahlung aufweist. Die Aussagekraft des die ATR-Platte verlassenden Strahles 4 ist natürlich umso grösser, je mehr Reflexionen an der Grenzschicht stattgefunden haben, an der die zu untersuchende Substanz anlag. Natürlich muss die Zahl der Totalreflexion aber andererseits auch so gewählt werden, dass das durch den Strahl 4 erhaltene Signal eindeutig gemessen und weiterverarbeitet werden kann. Bei den durchgeführten Versuchen wurden ATR-Platten mit den Abmessungen 1 bis 2 mal 15 mal 40 bis 50 mm verwandt. Die Zahl der Totalreflexionen an der Grenzschicht zu der zu untersuchenden Substanz lag zwischen 3 und 14. Gute Ergebnisse wurden bereits mit solchen Anordnungen erhalten, bei denen 5 Totalreflexion an der Grenzschicht stattfanden, an der die zu untersuchende Substanz anlag.

In Fig. 3 ist schematisch eine Ausführungsform eines nach der Erfindung gestalteten Gerätes dargestellt. Bei diesem Gerät ist, wie es allgemein in der Spektroskopie bei der Messung von Absorptionen üblich ist, ein Referenzstrahl-Verfahren angewandt. In Fig. 3 ist mit 9 allgemein die Strahlungsquelle bezeichnet. Sie besteht aus dem eigentlichen Laser 10, einer Abstimmvorrichtung für die Wellenlänge 11, einem elektromechanischen Güteschalter 12 sowie einer Einrichtung für die Leistungsstabilisierung 13. Der durch den Laser 10 erzeugte Strahl 18 wird durch einen halbdurchlässigen Spiegel 23 in zwei Teilbündel 16 und 17 aufgeteilt, die durch die Messzelle 27 geleitet werden, in der eine ATR-Messplatte 14 sowie eine ATR-Referenzplatte 15 beide in Form eines Prismas vorgese-

hen sind. Nach dem Austritt der beiden Teilbündel 16 und 17 aus der Messzelle werden diese wieder über Spiegel 22 und 24 zu einem gemeinsamen Strahl 19 vereinigt, der sodann über eine Linse 26 auf den Detektor 25 einer allgemein mit 8 bezeichneten Signalverarbeitungsvorrichtung fällt. Um eine empfindlichere Messung zu ermöglichen, werden die beiden Teilbündel 16 und 17 in bekannter Weise mit Hilfe eines Choppers 28 mit einem Chopperrad 29 zerhackt. Das Chopperrad 29 weist dabei auf zwei verschiedenen zueinander konzentrischen Kreisen eine verschiedene Folge von Öffnungen und Durchlässen auf, so dass die beiden Teilbündel 16 und 17 in Wechsellicht mit voneinander verschiedenen Frequenzen umgesetzt werden. Die Rotationsfrequenz des Choppermotors kann variiert werden, um den für die Weiterverarbeitung des am Detektor 25 erhaltenen Signales günstigsten Frequenzbereich auszuwählen. Als Detektoren im Spektralbereich von $10\ \mu\text{m}$ können drei Typen von Detektoren verwandt werden:

Die photoleitenden Germanium-Halbleiterdetektoren Ge:Cu, Ge:Hg oder Ge:Zn, die Thermistoren oder die pyroelektrischen Detektoren auf Triglycin-Sulfat (TGS) oder auf BaSr-TiO₄-Basis. Die Weiterverarbeitung des von dem Detektor 25 erhaltenen Signals kann in an sich bekannter Weise derart erfolgen, dass die am Ausgang des Detektors erhaltene Spannung $U_a(t)$ durch zwei selektive Verstärker synchron zur zugehörigen Chopperfrequenz f_m bzw. f_r in die den entsprechenden Lichtleistungen P_r des Referenzlichtbündels bzw. P_m des Messlichtbündels proportionalen Spannungen U_r bzw. U_m aufgeteilt wird. Über einen Differenzverstärker wird sodann $\Delta U = U_r - U_m$ gebildet. Bei identischen Bedingungen im Mess- und Referenzkanal muss $\Delta U = 0$ gelten. Die Steuereinheit übernimmt vor jeder Messung die Einstellung des Nullpunktes durch automatischen Abgleich des Differenzverstärkers. Die während des Messvorganges auftretende Spannungsdifferenz ΔU ist der durch die Absorption des gemessenen Mediums hervorgerufenen Lichtleistungsdifferenz

$$\Delta P = P_r - P_m$$

proportional. Nach der Normierung

$$\frac{\Delta U}{U_r} \sim \frac{\Delta P}{P_r}$$

steht ein Signal zur Verfügung, das der Absorptionskonstante x des gemessenen Mediums und damit seiner Konzentration in der Lösung, z.B. Blut, proportional ist.

Als Laser können im Prinzip alle Infrarot-Laser verwandt werden. Als besonders günstig werden in der Frequenz durchstimmbare Laser angesehen. Bei dem in Fig. 3 dargestellten Ausführungsbeispiel wurden insbesondere Untersuchungen mit einem CO₂-Laser mit 2 Watt Leistung sowie mit einem Apollo-Laser-Modell XB 5 Watt der Firma Apollo-Lasers Inc., USA durchgeführt. Bei den Messungen hat sich herausgestellt, dass die Messgenauigkeit in hohem Masse durch den Laser mit beeinflusst wird. Zur Erzielung hoher Messgenauigkeiten muss deshalb darauf geachtet werden, dass ein Laser mit hoher Frequenz-, Mode- und Leistungsstabilität verwandt wird. Diese Voraussetzungen werden im wesentlichen von dem genannten Apollo-Laser erfüllt.

Bei den mit dem in Fig. 3 beschriebenen Gerät durchgeführten Messungen wurde im Prinzip jeweils derart vorgegangen, dass auf eine Oberfläche des ATR-Messprismas die zu untersu-

chende Lösung aufgebracht wurde, während auf die entsprechende Oberfläche des ATR-Referenzprismas eine Vergleichslösung ohne die zu untersuchenden Stoffe oder im Falle der Untersuchung von Blut destilliertes Wasser aufgebracht wurde.

Am Vergleich der Fig. 4 und 5 soll im folgenden lediglich ein Beispiel der völlig unerwarteten Leistungsfähigkeit des erfindungsgemässen Gerätes demonstriert werden. Die Kurven der Fig. 4 und 5 sind im selben Massstab bezüglich der Abzisse, auf der die Wellenzahlen aufgetragen sind, gezeichnet. In Fig. 4 sind zwei verschiedene Absorptionskurven 30 bzw. 31 gezeigt, die mit einem der besten, bisher üblichen Infrarot-Spektrometer aufgenommen wurden. Die erste Kurve 30 zeigt die relative Transmission einer 10 Vol.-% Äthanol enthaltenden wässrigen Lösung in Abhängigkeit von der Wellenzahl. Die zweite Kurve 31 zeigt die relative Transmission einer 10 Gew.-% Glukose enthaltenden wässrigen Lösung. Beide Kurven zeigen zwischen einer Wellenzahl von 1000 und 1050 einen ausgeprägten Peak in der Absorption. Aus den Kurven ist für einen Fachmann ohne weiteres ersichtlich, dass bei der Messung an einer wässrigen Lösung, die sowohl 10 Vol.-% Äthanol wie auch 10 Gew.-% Glukose gleichzeitig enthält, die beiden Absorptions-Peaks nicht mehr eindeutig unterschieden werden können, so dass weder eine einwandfreie qualitative noch eine einwandfreie quantitative Aussage aus einer entsprechenden Absorptionsmessung gemacht werden könnte.

In der Fig. 5 sind ebenfalls zwei Absorptionskurven 40 und 41 in ein und derselben Darstellung dargestellt. Die Kurve 40 zeigt die Absorptionskurve für eine wässrige Lösung, in der 0,45 Vol.-% Äthanol enthalten sind. Die Kurve 41 zeigt eine wässrige Lösung, in der 0,5 Gew.-% Glukose enthalten sind. Die Messung der Absorptionskurve für die Glukose musste leider bei einer Wellenzahl knapp über 1000 abgebrochen werden, da die Messung mit einem CO₂-Laser durchgeführt wurde. Aus beiden Kurven kann aber bereits deutlich gesehen werden, dass auch bei einer Überlagerung der Kurven ein eindeutiger getrennter Nachweis des Äthanol wie auch der Glukose möglich ist.

Bei der Messung von Stoffwechselprodukten im Blut lassen sich sowohl Messungen durchführen, bei denen das dem Körper entnommene Blut über die Messfläche des ATR-Messprismas 14 lauffengelassen oder aufgetrocknet wird, wie auch solche Messungen, bei denen das ATR-Messprisma 14 mit seiner Messfläche an die Zunge eines Patienten angelegt wird. Bei den untersuchten Stoffwechselprodukten, wie Glukose, Cholesterin und Harnsäure, konnten in allen Fällen quantitative Messungen mit einer Genauigkeit von 5 mg % bzw. 50 ppm erhalten werden. Die Werte konnten durch entsprechende Messungen nach der bisher üblichen Art verifiziert werden. Bei der Verwendung des genannten Apollo-Lasers mit besonders stabilen Charakteristiken konnte eine weitere erhebliche Empfindlichkeitssteigerung erzielt werden, die bis zu dem Nachweis von einer Konzentration von 1 mg % bzw. 10 ppm ging.

Die Erfindung wurde im vorstehenden lediglich mit Bezug auf die Messungen des Gehaltes von Stoffwechselprodukten im Blut beschrieben. Es dürfte aber leicht einzusehen sein, dass das erfindungsgemässe Gerät in gleicher Weise auch auf die Messung von geringsten Verunreinigungen in wässrigen Lösungen angewendet werden kann. Hierbei ist insbesondere an den Einsatz zur Überwachung der Umweltverschmutzung, etwa der Überwachung von Industrieabwässern, und an den Einsatz zur Überwachung und Steuerung von Prozessabläufen in der Industrie gedacht.

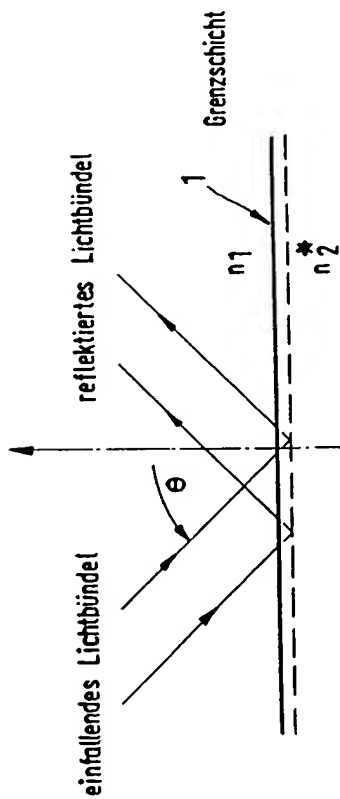


FIG. 1

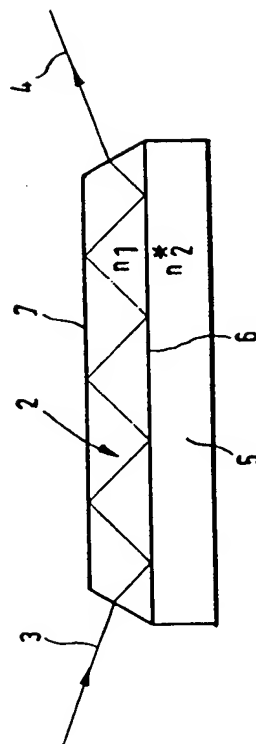
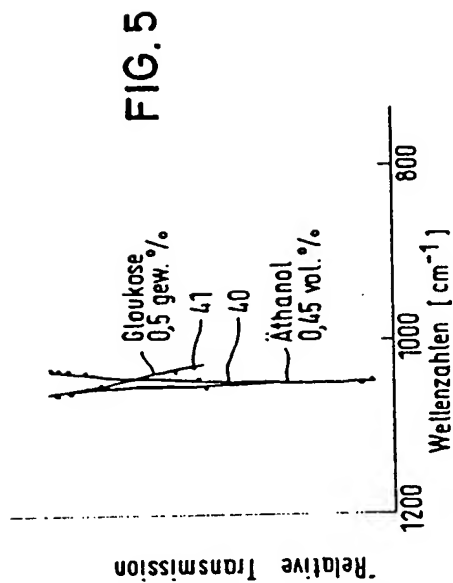
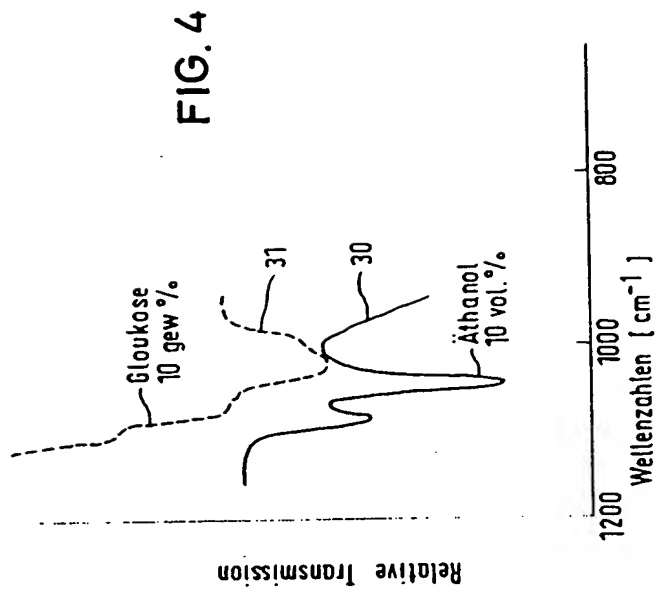


FIG. 2



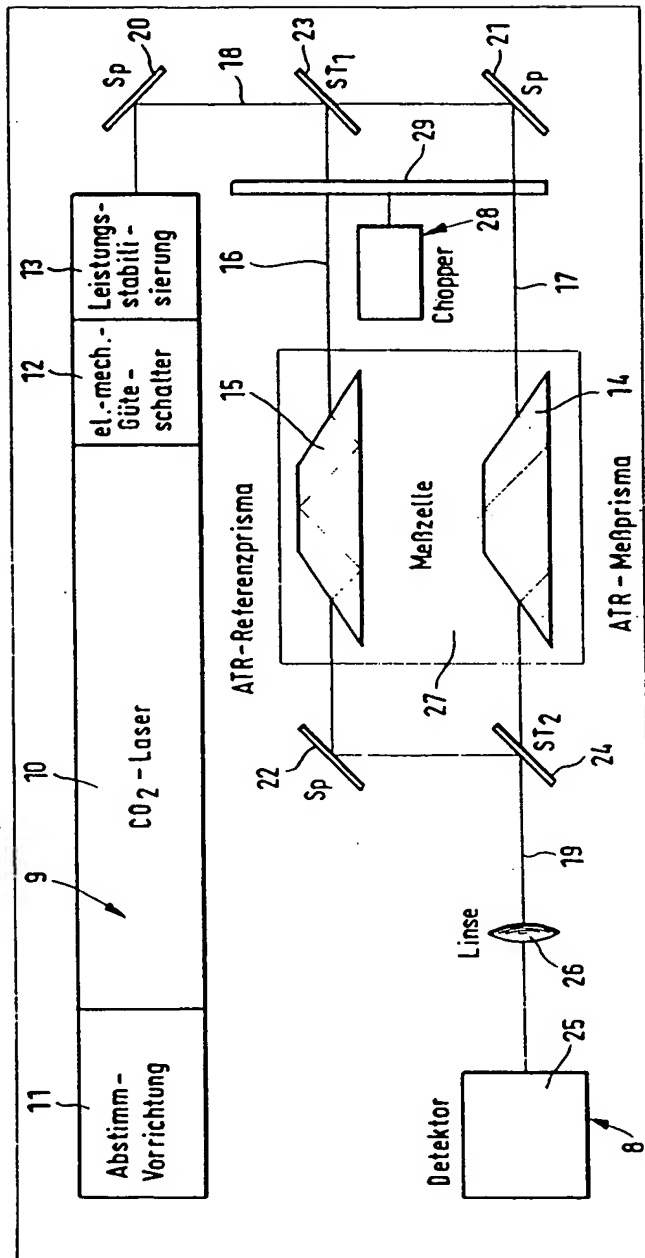


FIG. 3

Swiss Patent 612,271

Inventor: Dr. Nils Kaiser
Issue Date: 7-13-79 Issued and Published
Priority: 2-20-1976 (Germany 2,606,991)
Filing Date: 2-18-77
Title: Instrument for determination of substance contents in aqueous media.

Translation of 1-31-92 by Dee and Jim Braig

ABSTRACT:

Radiation source is an Infrared Laser. Measuring cell and signal processing device. Measuring cell consists of an ATR measuring prism wetted by the aqueous medium and an ATR reference prism wetted with a comparison solution. CO₂ laser radiation is led through the measuring cell and gathered before striking the signal processor. A chopper placed before the measuring cell allows two voltages to be obtained corresponding to the signal from sample and reference. Due to absorption corresponding to the concentration of the substance measured in the aqueous medium, eg. blood, the difference between the voltages is proportional to the concentration.

DETAILS OF THE DISCLOSURE:

Laser radiation incidence angle of 50 Deg. onto ATR plate.

ATR reflection is between 6 - 14 times on each measuring surface.

When using lasers you have the undesirable side effect of heat increase. This investigations difficult because heating small quantities of blood above 45 Deg. C is detrimental to the blood.

In vivo blood experiments include extracorporeal cuvettes of venous blood. Sample thickness of 0.1 mm with a flow of 30 cc.min and laser radiation of 2 Watts. With this set up the blood could be kept below the critical temp of 45 Deg. C. due to the high flow. Concentration changes of ethanol and glucose of +/- 0.5% could be detected. Disadvantage of requiring a steady flow in a thin

cuvette.

Using ATR technique the blood is on the outside of a sample cell and the thin cells are avoided.

Placing the ATR platen directly on the skin, tongue, allows in vivo measurement. No excessive heating has been observed.

In examining for glucose under stress it is a significant advantage not to have to obtain blood samples at regular interval.

Useful for measuring are lasers that can be tuned over wavelength ranges such as Semiconductor Lasers, Parametric Lasers and Gas Lasers. Parametric oscillators pumped with pulsed neodyne lasers are particularly useful. Depending on the crystal output can be tuned over a range of, LiNbO_3 , 1.4 to 4.0 microns. Proustite can be tuned over 1.22 to 8.5 microns.

Figure 4 shows 10%/weight Glucose and Ethanol analyzed at 800 - 1200 cm^{-1} (10u) using a conventional device.

Figure 5 shows 0.5% /weight Glucose and 0.45% / vol Ethanol analyzed over an range of 800 - 1200 cm^{-1} using this device.

Preferred ATR platen material is Germanium, IRtran II and VI, KRS5.

Item 11 in figure 3 is a tuning control for wavelength.

A mechanical chopper is used. Chopper frequency is variable. Sync. Detection is used.

Detectors for 10u range are Light Conducting Germanium Semiconductors. Such as GeCu, and GeHg and GeZn. Thermistors or pyroelectric TGS detectors or BaSrTiO_4 can also be used.

Any IR laser will work, tunable ones are better, example a CO_2 laser with 2 Watt output, and an APOLLO model XB - 5 Watts (USA). Laser must be very stable in both frequency and output power.

Using normal spectroscopy in the range indicated one cannot tell Ethanol from Glucose because both peak between 1000 and 1050 cm^{-1} . (Fig 4) In this instrument measurement of glucose absorption was not made above 1000 cm^{-1} because of the use and limitation of a CO_2 laser. (fig 5). Separation was nonetheless achieved because Ethanol peak was at a slightly higher cm^{-1} than glucose and the glucose peak although not fully measurable by this device occurs at a lower cm^{-1} as shown in fig 5.

For the metabolites Glucose, Cholesterol and Uric acid all measurements had an accuracy of 50 PPM when using the lower powered laser. With the APOLLO laser 1 mg/% or 10 PPM accuracy was obtained.

CLAIMS HIGHLIGHTS

Claim 1.

Device for determination of concentrations of substances in aqueous media. Consisting of:

A radiation source

A radiation detector

Radiation source is an IR laser. Laser radiation is led through and ATR platen into the measurement surface area into which the aqueous media can be brought allowing examination.

Claim 2.

Device according to claim #1 ...

Laser up to 4 W output power preferably 0.5 - 2 Watts.

Claim 3.

Device according to claims 1 & 2 ...

Laser is a continuous laser.

Claim 4.

Device according to claims 1 & 2 ...

Laser is a pulsing laser.

Claim 5.

Device according to claims 1-4...

Incidence angle of 45-60 Deg preferably 50 Deg. onto the measuring surfaces of the ATR platen.

Claim 6.

Device according to Claims 1-5...

ATR platen is constructed so that the laser radiation is reflected between 2 and 14 times preferably between 6 and 14 times from each measuring surface.

End of Translation